

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成24年6月7日 (2012.6.7)

【公表番号】特表2011-516084(P2011-516084A)

【公表日】平成23年5月26日 (2011.5.26)

【年通号数】公開・登録公報2011-021

【出願番号】特願2011-504229(P2011-504229)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 N 1/15 (2006.01)

C 1 2 N 1/19 (2006.01)

C 1 2 N 1/21 (2006.01)

C 1 2 N 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 1

C 0 7 K 16/28

C 0 7 K 16/46

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 29/00 1 0 1

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 3/10  
A 6 1 P 25/00  
A 6 1 P 21/00  
A 6 1 P 7/00  
A 6 1 P 43/00 1 2 1  
A 6 1 K 31/4184  
C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成24年4月10日(2012.4.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

C D 3 7 特異的結合分子であって、アミノ末端からカルボキシル末端までに、  
( a ) C D 3 7 特異的一本鎖 F v ( s c F V ) であって、アミノ末端からカルボキシル末  
端までに、( i ) 配列番号 6 8 に示す重鎖 C D R 3 を含むヒト化重鎖可変領域、( i i )  
リンカー、および( i i i ) ヒト化軽鎖可変領域  
を含む s c F V ;  
( b ) ヒンジ領域 ; ならびに  
( c ) 免疫グロブリンの C H 2 領域および C H 3 領域  
を含む、C D 3 7 特異的結合分子。

【請求項 2】

前記ヒト化重鎖可変領域が、配列番号 6 3 に示す重鎖 C D R 1 および配列番号 6 5 に示  
す重鎖 C D R 2 をさらに含み、前記ヒト化軽鎖可変領域が配列番号 6 1 に示す軽鎖 C D R  
1、配列番号 6 4 に示す軽鎖 C D R 2 および配列番号 6 6 に示す軽鎖 C D R 3 を含む、請  
求項 1 に記載の C D 3 7 特異的結合分子。

【請求項 3】

前記リンカーが 5 ~ 3 0 アミノ酸を含む、請求項 1 に記載の C D 3 7 特異的結合分子。

【請求項 4】

前記リンカーが配列番号 2 2 9 に記載の配列を含む、請求項 1 に記載の C D 3 7 特異的  
結合分子。

【請求項 5】

前記免疫グロブリンの C H 2 領域および C H 3 領域がヒト I g G 1 の C H 2 領域および  
C H 3 領域を含む、請求項 1 に記載の C D 3 7 特異的結合分子。

【請求項 6】

配列番号 2 5 3 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の C D 3 7 特異的結合分  
子。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の C D 3 7 特異的結合分子をコードするヌクレオチド配列を含む、単離  
された核酸分子。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の核酸分子を含むベクター。

【請求項 9】

請求項 8 に記載のベクターを含む単離された宿主細胞。

【請求項 1 0】

請求項 1 に記載の C D 3 7 特異的結合分子および薬学的に受容可能なキャリアを含む、

組成物。

【請求項 1 1】

B 細胞を低減させるため、または B 細胞を低減させることに応答性の疾患もしくは障害を処置するための組成物であって、請求項 1 に記載の C D 3 7 特異的結合分子を含む、組成物。

【請求項 1 2】

前記 B 細胞疾患または障害が、特発性炎症性筋障害、慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーブズ病、I 型糖尿病、抗糸球体基底膜病、急速進行性糸球体腎症、ベルジエ病 ( I g A 腎炎 )、全身性エリテマトーデス ( S L E )、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病 ( I T P )、抗リン脂質抗体症候群、視神経脊髓炎、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病 ( C L L )、非ホジキンリンパ腫 ( N H L )、毛様細胞性白血病、小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁層リンパ腫、粘膜関連 ( M A L T ) リンパ組織の節外辺縁層 B 細胞リンパ腫、結節辺縁帯 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔 ( 胸腺 ) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはパーキットリンパ腫 / 白血病である、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンを含む、組成物。

【請求項 1 4】

前記 C D 3 7 特異的結合分子が C D 3 7 特異的結合において G 2 8 - 1 m A b と競合する、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記 C D 3 7 特異的結合分子がヒト化されている、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記 C D 3 7 特異的結合分子は、アミノ末端からカルボキシ末端までに、  
( a ) C D 3 7 特異的一本鎖 F v ( s c F V ) であって、アミノ末端からカルボキシル末端までに、( i ) 配列番号 6 8 に示す重鎖 C D R 3 を含むヒト化重鎖可変領域、( i i ) リンカー、および ( i i i ) ヒト化軽鎖可変領域を含む s c F V ;  
( b ) ヒンジ領域 ; ならびに  
( c ) 免疫グロブリンの C H 2 領域および C H 3 領域を含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記 C D 3 7 特異的結合分子は配列番号 2 5 3 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

B 細胞を低減させるため、または B 細胞を低減させることに応答性の疾患もしくは障害を処置するための医薬であって、C D 3 7 特異的結合分子を含み、該医薬が、ベンダムスチンよりも前に、同時または後に投与されることを特徴とする、医薬。

【請求項 1 9】

B 細胞を低減させるため、または B 細胞を低減させることに応答性の疾患もしくは障害を処置するための医薬であって、C D 3 7 特異的結合分子を含み、該医薬が、フルダラビン、ビンクリスチン、クロラムブシルおよびシクロホスファミドからなる群より選択される第二の薬剤よりも前に、同時または後に投与されることを特徴とする、医薬。

【請求項 2 0】

前記医薬が、フルダラビン、ビンクリスチン、クロラムブシルおよびシクロホスファミドからなる群より選択される第二の薬剤よりも前に、同時または後に投与されることをさらに特徴とする、請求項 1 8 に記載の医薬。

【請求項 2 1】

前記 C D 3 7 特異的結合分子は、アミノ末端からカルボキシル末端までに、  
 ( a ) C D 3 7 特異的一本鎖 F v ( s c F V ) であって、アミノ末端からカルボキシル末端までに、( i ) 配列番号 6 8 に示す重鎖 C D R 3 を含むヒト化重鎖可変領域、( i i ) リンカー、および( i i i ) ヒト化軽鎖可変領域を含む s c F V ;  
 ( b ) ヒンジ領域 ; ならびに  
 ( c ) 免疫グロブリンの C H 2 領域および C H 3 領域を含む、請求項 1 8 または 1 9 に記載の医薬。

【請求項 2 2】

前記 C D 3 7 特異的結合分子は配列番号 2 5 3 に記載のアミノ酸配列を含む、請求項 1 8 または 1 9 に記載の医薬。

【請求項 2 3】

前記 B 細胞疾患または障害が、特発性炎症性筋障害、慢性関節リウマチ、若年性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーブズ病、I 型糖尿病、抗糸球体基底膜病、急速進行性糸球体腎症、ベルジェ病 ( I g A 腎炎 )、全身性エリテマトーデス ( S L E )、クローン病、潰瘍性大腸炎、特発性血小板減少性紫斑病 ( I T P )、抗リン脂質抗体症候群、視神経脊髄炎、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病 ( C L L )、非ホジキンリンパ腫 ( N H L )、毛様細胞性白血病、小リンパ球性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁層リンパ腫、粘膜関連 ( M A L T ) リンパ組織の節外辺縁層 B 細胞リンパ腫、結節辺縁帯 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、縦隔 ( 胸腺 ) 大細胞型 B 細胞リンパ腫、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはパーキットリンパ腫 / 白血病である、請求項 1 8 または 1 9 に記載の医薬。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 8】

ある種の実施形態では、C D 3 7 特異的結合分子は、配列番号 2 5 3 に記載されるアミノ酸配列を含むか、それから本質的になるか、またはそれからなるヒト化 C D 3 7 特異的結合分子などの、本明細書に提供されるヒト化 C D 3 7 特異的結合分子である。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

( 項目 1 )

アミノ末端からカルボキシル末端までに、  
 ( i ) ヒト化重鎖可変領域、  
 ( i i ) 配列番号 2 2 9 に記載されるリンカー、  
 ( i i i ) ヒト化軽鎖可変領域、  
 ( i v ) I g G 1 ヒンジ、  
 ( v ) ヒト I g G 1 C H 2 領域、および  
 ( v i ) ヒト I g G 1 C H 3 領域  
 を含むヒト化 C D 3 7 特異的結合分子であって、  
 ( a ) 該ヒト化重鎖可変領域がアミノ末端からカルボキシル末端までに、ヒト重鎖 F R 1、配列番号 6 3 に記載される重鎖 C D R 1、ヒト重鎖 F R 2、配列番号 6 5 に記載される重鎖 C D R 2、ヒト重鎖 F R 3、配列番号 6 7、6 8 または 6 9 に記載される重鎖 C D R 3、およびヒト重鎖 F R 4 を含み、  
 ( b ) 該ヒト化軽鎖可変領域がアミノ末端からカルボキシル末端までに、ヒト軽鎖 F R 1、配列番号 6 1 または 6 2 に記載される軽鎖 C D R 1、ヒト軽鎖 F R 2、配列番号 6 4 に記載される軽鎖 C D R 2、ヒト軽鎖 F R 3、配列番号 6 6 に記載される軽鎖 C D R 3、およびヒト軽鎖 F R 4 を含む、

ヒト化 C D 3 7 特異的結合分子。

(項目 2)

前記ヒト重鎖 F R 1 が配列番号 1 4 4 を含み、前記ヒト重鎖 F R 2 が配列番号 1 5 1 を含み、前記重鎖 F R 3 が配列番号 1 5 8 を含み、および、前記重鎖 F R 4 が配列番号 1 6 1 または 1 6 2 を含む、項目 1 に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子。

(項目 3)

前記ヒト軽鎖 F R 1 が配列番号 1 7 1 を含み、前記軽鎖 F R 2 が配列番号 1 8 2 を含み、前記軽鎖 F R 3 が配列番号 1 9 5 を含み、および、前記軽鎖 F R 4 が配列番号 2 0 6 を含む、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子。

(項目 4)

配列番号 2 5 3 に記載されるアミノ酸配列を含む C D 3 7 特異的結合分子。

(項目 5)

配列番号 2 5 3 に記載されるアミノ酸配列からなる、項目 4 に記載の C D 3 7 特異的結合分子。

(項目 6)

項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

(項目 7)

項目 6 に記載の核酸分子を含むベクター。

(項目 8)

項目 7 に記載のベクターを含む宿主細胞。

(項目 9)

項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子および薬学的に許容可能な担体を含む組成物。

(項目 10)

項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の有効量のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子をそれが必要とする被験体に投与することを含む、B 細胞を低減させるためかまたは異常な B 細胞活性に付随する疾患を処置するための方法。

(項目 11)

前記異常な B 細胞活性に付随する疾患が、B 細胞リンパ腫、B 細胞白血病、B 細胞骨髄腫、自己抗体産生により特徴づけられる疾患、または B 細胞経路に関連する不適切な T 細胞刺激により特徴づけられる疾患である、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

前記自己抗体産生により特徴づけられる疾患が、特発性炎症性筋障害、慢性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーブズ病、I 型糖尿病、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、またはヴァルデンストレームマクログロブリン血症である、項目 10 に記載の方法。

(項目 13)

前記異常な B 細胞活性に付随する疾患が、慢性リンパ性白血病 (C L L) である、項目 10 に記載の方法。

(項目 14)

C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンを含む組成物。

(項目 15)

前記 C D 3 7 特異的結合分子が C D 3 7 特異的抗体または S M I P である、項目 14 に記載の組成物。

(項目 16)

前記 C D 3 7 特異的分子がヒト化抗体またはヒト化 S M I P である、項目 14 に記載の組成物。

(項目 17)

前記 C D 3 7 特異的結合分子が、C D 3 7 特異的結合において G 2 8 - 1 m A b と競

合する、項目 1 4 から 1 6 のいずれか一項に記載の組成物。

( 項目 1 8 )

前記 C D 3 7 特異的結合分子が、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子である、項目 1 4 に記載の組成物。

( 項目 1 9 )

有効量の C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンをそれを必要とする被験体に投与することを含む、B 細胞を低減させるためかまたは異常な B 細胞活性に付随する疾患を処置するための方法。

( 項目 2 0 )

前記異常な B 細胞活性に付随する疾患が、B 細胞リンパ腫、B 細胞白血病、B 細胞骨髄腫、自己抗体産生により特徴づけられる疾患、または B 細胞経路に関連する不適切な T 細胞刺激により特徴づけられる疾患である、項目 1 9 に記載の方法。

( 項目 2 1 )

前記自己抗体産生により特徴づけられる疾患が、特発性炎症性筋障害、慢性関節リウマチ、重症筋無力症、グレーブズ病、I 型糖尿病、多発性硬化症、自己免疫疾患、皮膚筋炎、多発性筋炎、またはヴァルデンストレームマクログロブリン血症である、項目 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 2 )

前記異常な B 細胞活性に付随する疾患が、慢性リンパ性白血病 ( C L L ) である、項目 2 0 に記載の方法。

( 項目 2 3 )

前記 C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンが同時に投与される、項目 1 9 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 4 )

前記 C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンが順次投与される、項目 1 9 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 5 )

前記 C D 3 7 特異的結合分子およびベンダムスチンが一緒に処方される、項目 1 9 から 2 2 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 6 )

前記 C D 3 7 特異的結合分子が C D 3 7 特異的抗体または S M I P である、項目 1 9 から 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 7 )

前記 C D 3 7 特異的分子がヒト化抗体またはヒト化 S M I P である、項目 1 9 から 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 8 )

前記 C D 3 7 特異的結合分子が、C D 3 7 特異的結合において G 2 8 - 1 m A b と競合する、項目 1 9 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

( 項目 2 9 )

前記 C D 3 7 特異的結合分子が、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載のヒト化 C D 3 7 特異的結合分子である、項目 1 9 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

**【 手続補正 3 】**

**【 補正対象書類名 】** 明細書

**【 補正対象項目名 】** 0 0 3 9

**【 補正方法 】** 変更

**【 補正の内容 】**

**【 0 0 3 9 】**

**【 図 1 】** 図 1 は、マウス G 2 8 . 1 ( 可変重鎖 : 配列番号 2 4 1、可変軽鎖 : 配列番号 2 3 6 ) 配列および C A S - 0 2 4 ( 可変重鎖 : 配列番号 2 4 5、可変軽鎖 : 配列番号 2 3 8 ) 配列の重鎖可変領域アミノ酸配列アラインメントおよび軽鎖可変領域アミノ酸配列ア

ラインメント、それに加えて可変重鎖および可変軽鎖（配列番号 270 および配列番号 271）についてのコンセンサスアイデンティティ配列を示している。

【図 2 A】図 2 A ~ 2 D は、C A S - 001、C A S - 002、C A S - 003 および C A S - 024 のサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）クロマトグラムを示している。対象のピーク（POI）は、精製されている S M I P 分子の 98 ~ 99 % を有する。C A S - 024 は非常に鋭い対称的ピークを有する（均一性を示している）が、C A S - 001、C A S - 002、および C A S - 003 ピークはわずかに肩があり（積分すると、その肩は POI の約 35 % を占める）、分子の不均一な集団を示している。

【図 2 B】図 2 A ~ 2 D は、C A S - 001、C A S - 002、C A S - 003 および C A S - 024 のサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）クロマトグラムを示している。対象のピーク（POI）は、精製されている S M I P 分子の 98 ~ 99 % を有する。C A S - 024 は非常に鋭い対称的ピークを有する（均一性を示している）が、C A S - 001、C A S - 002、および C A S - 003 ピークはわずかに肩があり（積分すると、その肩は POI の約 35 % を占める）、分子の不均一な集団を示している。

【図 2 C】図 2 A ~ 2 D は、C A S - 001、C A S - 002、C A S - 003 および C A S - 024 のサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）クロマトグラムを示している。対象のピーク（POI）は、精製されている S M I P 分子の 98 ~ 99 % を有する。C A S - 024 は非常に鋭い対称的ピークを有する（均一性を示している）が、C A S - 001、C A S - 002、および C A S - 003 ピークはわずかに肩があり（積分すると、その肩は POI の約 35 % を占める）、分子の不均一な集団を示している。

【図 2 D】図 2 A ~ 2 D は、C A S - 001、C A S - 002、C A S - 003 および C A S - 024 のサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）クロマトグラムを示している。対象のピーク（POI）は、精製されている S M I P 分子の 98 ~ 99 % を有する。C A S - 024 は非常に鋭い対称的ピークを有する（均一性を示している）が、C A S - 001、C A S - 002、および C A S - 003 ピークはわずかに肩があり（積分すると、その肩は POI の約 35 % を占める）、分子の不均一な集団を示している。

【図 3】図 3 は、様々な抗 C D 37 特異的 S M I P タンパク質が、R a m o s 細胞上の C D 37 へ結合するために親 C A S - 006 分子（キメラ抗 C D 37 S M I P タンパク質、m V L m V H）と競合している様子を示すグラフであり、親分子と比べた結合親和性に関する指標を提供する。C A S - 024（h V H h V L）は、C D 37 に対して C A S - 006 と実質的に同じ親和性を有するが、その他の分子（C A S - 001、C A S - 002、および C A S - 003、すべて h V L h V H）は親和性が 2 分の 1 から 4 分の 1 に低減している。

【図 4 A】図 4 A および 4 B は、C A S - 006（これらのグラフでは S M I P - 016 と表示されている）に対する追加の結合競合アッセイのグラフである。このグラフでは、マウスヒトハイブリッド S M I P 分子（C A S - 014 m V H h V L および C A S - 017 h V L m V H）は、C A S - 006 よりも高い親和性を有しているが、C A S - 024 は C A S - 006 と同じ結合親和性を示しており、C A S - 003（h V L h V H）の結合親和性はさらに低い。

【図 4 B】図 4 A および 4 B は、C A S - 006（これらのグラフでは S M I P - 016 と表示されている）に対する追加の結合競合アッセイのグラフである。このグラフでは、マウスヒトハイブリッド S M I P 分子（C A S - 014 m V H h V L および C A S - 017 h V L m V H）は、C A S - 006 よりも高い親和性を有しているが、C A S - 024 は C A S - 006 と同じ結合親和性を示しており、C A S - 003（h V L h V H）の結合親和性はさらに低い。

【図 5 - 1】図 5 A ~ 5 E は、様々な異なる抗 C D 37 抗体と C A S - 006（キメラ抗 C D 37 S M I P 分子）との間の競合的結合を示している。

【図 5 - 2】図 5 A ~ 5 E は、様々な異なる抗 C D 37 抗体と C A S - 006（キメラ抗 C D 37 S M I P 分子）との間の競合的結合を示している。

【図 5 - 3】図 5 A ~ 5 E は、様々な異なる抗 C D 37 抗体と C A S - 006（キメラ抗

C D 3 7 S M I P 分子) との間の競合的結合を示している。

【図 6 A】図 6 A および 6 B は、( A ) 生存率および ( B ) 無腫瘍の割合により示される濾胞性リンパ腫の動物モデルのインビボ処置において、C A S - 0 2 4 が R i t u x a n (登録商標) よりも統計的に優れていたことを示している。

【図 6 B】図 6 A および 6 B は、( A ) 生存率および ( B ) 無腫瘍の割合により示される濾胞性リンパ腫の動物モデルのインビボ処置において、C A S - 0 2 4 が R i t u x a n (登録商標) よりも統計的に優れていたことを示している。

【図 7】図 7 は、C A S - 0 2 4 が化学療法薬のフルダラビン ( f l u d a r a b i n e ) およびビンクリスチン ( v i n c r i s t i n e ) と相乗的に作用して、マントル細胞リンパ腫 ( M C L ) 細胞、R e c - 1 細胞を殺すことを示している。

【図 8】図 8 は、本開示の抗 C D 3 7 S M I P 分子を用いて処置されたヒト患者における、末梢血リンパ球の低下のレベルを示す棒グラフである。

【図 9】図 9 は、患者 B J B におけるリンパ球低下および処置経過を示している。B J B (コホート 7 の一部) は、最初の週の 1 日目、3 日目、および 5 日目に 3 . 0 m g / k g を用いて処置され、続いて第 1 サイクルで週に 3 用量で処置され、この同一処置が第 2 サイクルで施された。患者 B J B は、リンパ球の劇的低下 ( 4 8 時間以内 ) を示し、4 日目までに触知可能なリンパ節の低減を示し、処置への応答を続けている。

【図 1 0】図 1 0 は、患者 G R P におけるリンパ球低下および処置経過を示している。G R P (コホート 4 の一部) は、第 1 サイクルとして週に 1 回 4 週間 1 . 0 m g / k g を用いて処置され、次に 2 カ月後第 2 サイクルで同じ方法で処置を受けた。患者 G R P は、リンパ球の劇的低下 ( 2 週間以内 ) を示し、C T スキャンによるリンパ節サイズの 3 6 % の低減、脾臓サイズの低減、ヘモグロビンレベルの改善を示し、処置への応答を続けている。

【図 1 1】図 1 1 は、R e c - 1 細胞増殖に対する C A S - 0 2 4 とベンダムスチンとの抑制効果に関する組合せ指標 ( C I ) プロットを示している。

【図 1 2】図 1 2 は、S U - D H L - 6 細胞増殖に対するクロラムブシル単独および C A S - 0 2 4 との組合せの抑制効果を示している。

【図 1 3】図 1 3 は、S U - D H L - 6 細胞増殖に対する C A S - 0 2 4 とクロラムブシルとの抑制効果に関する組合せ指標プロットを示している。

【図 1 4 A】図 1 4 A は、D O H H 2 細胞の注入により生じ、続いて h u I g G ( ヒト I g G 、 R & D 系 ) 、 C A S - 0 2 4 、ベンダムスチン、および C A S - 0 2 4 とベンダムスチンとの組合せを用いて処置された担腫瘍マウスにおける腫瘍量比較を示している。

【図 1 4 B】図 1 4 B は、0 日目に対する 1 3 日目の個々のマウスの腫瘍量を示している。

【図 1 5】図 1 5 は、D O H H 2 細胞の注入により生じ、続いて h u I g G 、 C A S - 0 2 4 、ベンダムスチン、および C A S - 0 2 4 とベンダムスチンとの組合せを用いて処置された担腫瘍マウスにおける平均腫瘍量を経時的に示している。値は、測定日ごとの平均 ± 平均の標準誤差である。群ごとの曲線は、群内のマウスのうちの 1 匹または複数匹が安楽死された後に終わる。

【図 1 6】図 1 6 は、D O H H 2 細胞の注入により生じ、続いて h u I g G 、 C A S - 0 2 4 、ベンダムスチン、および C A S - 0 2 4 とベンダムスチンとの組合せを用いて処置された担腫瘍マウスの生存率を経時的に示している。

【図 1 7】図 1 7 は、h u I g G 、 C A S - 0 2 4 、ベンダムスチン、および C A S - 0 2 4 とベンダムスチンとの組合せを用いた処置後の無腫瘍マウスの出現率を経時的に示している。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 0

【補正方法】変更

【補正の内容】



## 【 0 0 7 0 】

例示的 C D R には、配列番号 6 1 ( R A S E N V Y S Y L A ) または配列番号 6 2 ( R T S E N V Y S Y L A ) に記載される軽鎖の C D R 1、配列番号 6 3 ( G Y N M N ) に記載される重鎖の C D R 1、配列番号 6 4 ( F A K T L A E ) に記載される軽鎖の C D R 2、配列番号 6 5 ( N I D P Y Y G G T T Y N R K F K G ) に記載される重鎖の C D R 2、配列番号 6 6 ( Q H H S D N P W T ) に記載される軽鎖の C D R 3、配列番号 6 7 ( S V G P F D Y ) に記載される重鎖の C D R 3、配列番号 6 8 ( S V G P F D S ) に記載される重鎖の C D R 3、および配列番号 6 9 ( S V G P M D Y ) に記載される重鎖の C D R 3 が挙げられる。好ましい軽鎖 C D R 1 は、配列番号 6 1 ( R A S E N V Y S Y L A ) であり、好ましい重鎖 C D R 3 には、配列番号 6 8 ( S V G P F D S ) または配列番号 6 9 ( S V G P M D Y ) が挙げられる。

## 【 手続補正 5 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 7 9

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

## 【 0 0 7 9 】

ある種の実施形態では、リンカーは、15 ~ 25 アミノ酸などの 5 ~ 30 アミノ酸を有する。ある種の実施形態では、リンカーは ( G l y <sub>n</sub> S e r )<sub>m</sub> を含み、n および m は 1 ~ 5 から独立に選択される整数でよい ( 配列番号 2 2 9、2 7 2 ~ 2 9 3 )。たとえば、ある種の実施形態では、n は 4、m は 1、2、3、4 または 5 である ( 配列番号 2 2 9、2 7 2 ~ 2 7 5 )。ある種の実施形態では、G l y または S e r 以外の 1 つまたは 2 つのアミノ酸が、アミノ末端、カルボキシル末端または両末端に存在していてもよい。ある種の実施形態では、G l y または S e r 以外の 1 つまたは 2 つのアミノ酸を使用して、( G l y <sub>n</sub> S e r )<sub>m</sub> を含み m および n は上記の通りであるリンカーにおいて、G l y または S e r を置換してもよい。例示的リンカーは、配列番号 2 2 9 に記載される配列 ( G l y<sub>4</sub> S )<sub>5</sub> を有する。追加の例示的リンカー配列は、配列番号 2 2 5 ~ 2 2 8 に記載されている。

## 【 手続補正 6 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 配列表

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 配列表 】

2011516084000001.app

## 【 手続補正 7 】

【 補正対象書類名 】 図面

【 補正対象項目名 】 全図

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 図 1 】

重鎖	.....FR1.....CDR1.....FR2.....CDR2
G28-1	AVQLQQSPESKPGASVKISCKSGYSFT GYNM WYQMGKSGLEWIG NIDPYIGGTYNRRFKG
CAS-024	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKSGYSFT GYNM WYQMGKSGLEWIG NIDPYIGGTYNRRFKG
コンセンサス	-VQL-QSG-E--KPG-S-KISCK-SGYSFT GYNM WV-Q--GK-LEW-G NIDPYIGGTYNRRFKG
G28-1	.....FR3.....CDR3.....FR4.....
CAS-024	KATITVDKSSSTAYMOLKSLTSDSAVYICAR SVGPMDY WGQGTSTVTVSS
コンセンサス	QVTISADKSIATYLQWSLKASDNTAYICAR SVGPEDS WGQGTSTVTVSS
	--T--DKS-STAY-Q-SL---D-A-YICAR SVGP-D- WGQGT-VTVSS
軽鎖	.....FR1.....CDR1.....FR2.....CDR2
G28-1	DIQMTQSPASLSASVGFTVTLC RTSENVISYLA WYQOKGKSPOLLVS FAKTLAE
CAS-024	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC RASENVISYLA WYQKPGQAPRLIY FAKTLAE
コンセンサス	-I--TQSPATLS-S-GE--T--C R-SENVISYLA WYQOK-G-P-LL-- FAKTLAE
G28-1	.....FR3.....CDR3.....FR4.....
CAS-024	GVPSRFSGSGGTQFSLKISLPEDSGSYFC QHSDNPWT FGGGTELEIK
コンセンサス	GIAPRFSGSGGTQFTLTISLPEDSAVYIC QHSDNPWT FGGGTVEIK
	G-P-RFSGSGGT-F-I-I-ISSL-PED---Y-C QHSDNPWT FG-GT--EIK

Fig. 1

【 図 2 A 】

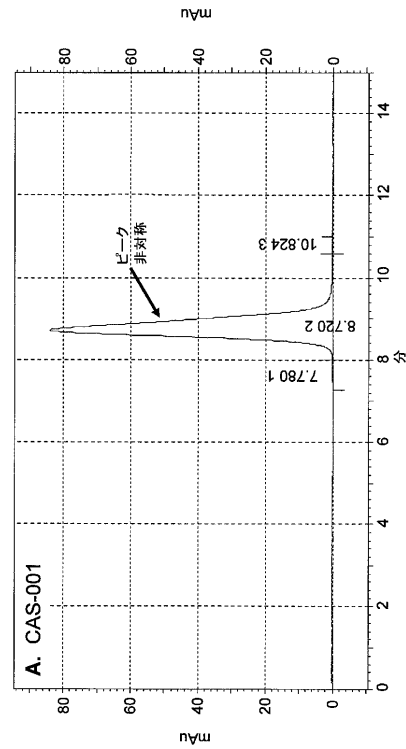


Fig. 2A

【 図 2 B 】

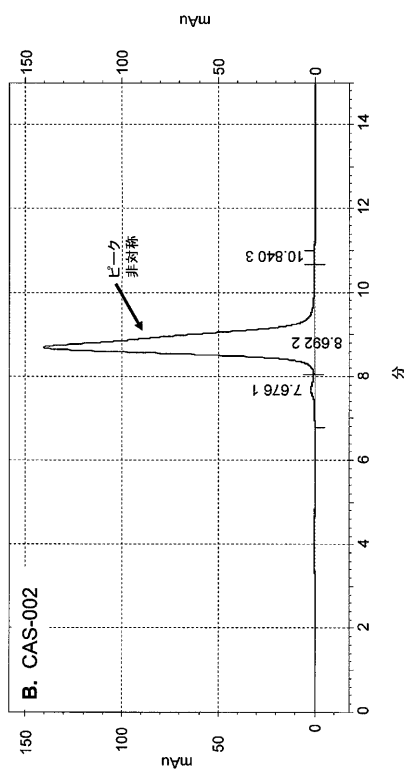


Fig. 2B

【 図 2 C 】

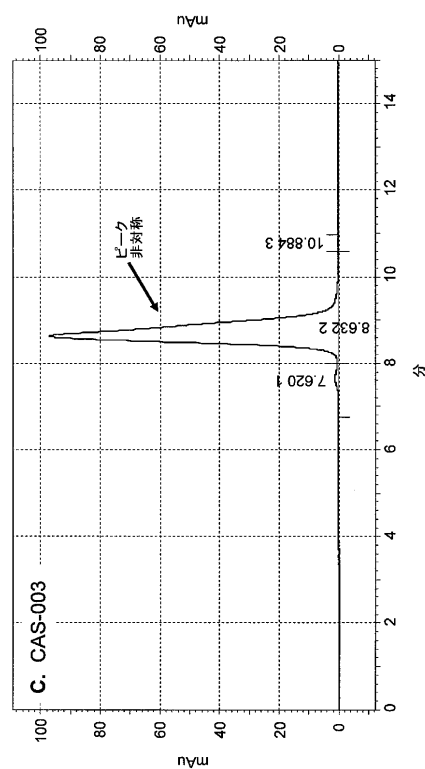


Fig. 2C

【図 2 D】

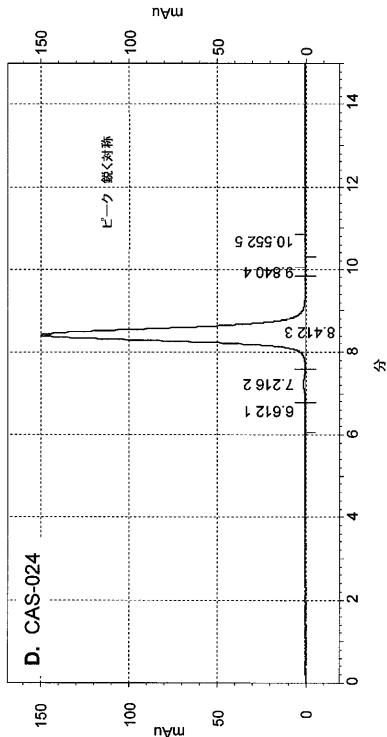


Fig. 2D

【図 3】

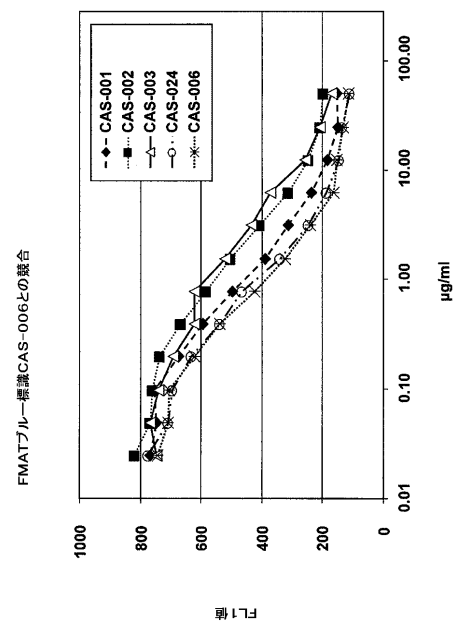


Fig. 3

【図 4 A】

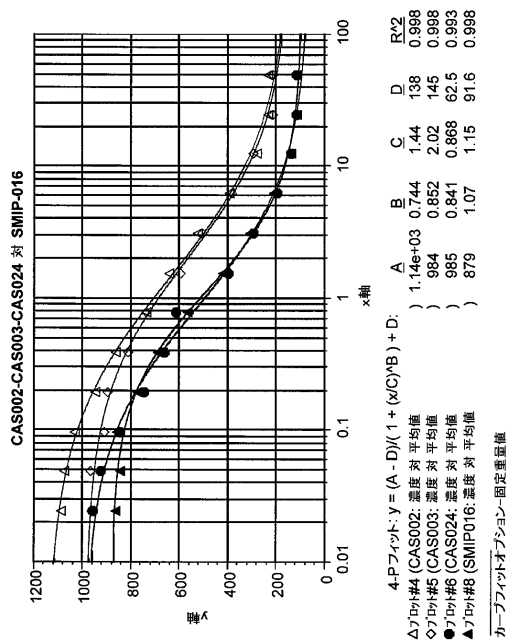


Fig. 4A

【図 4 B】

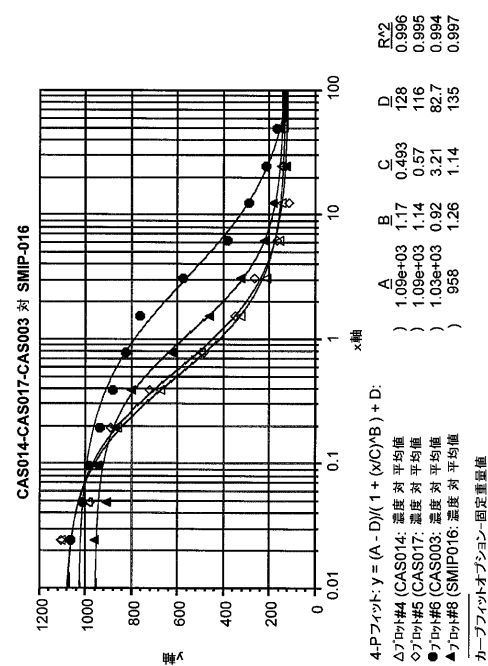


Fig. 4B

【図 5 - 1】

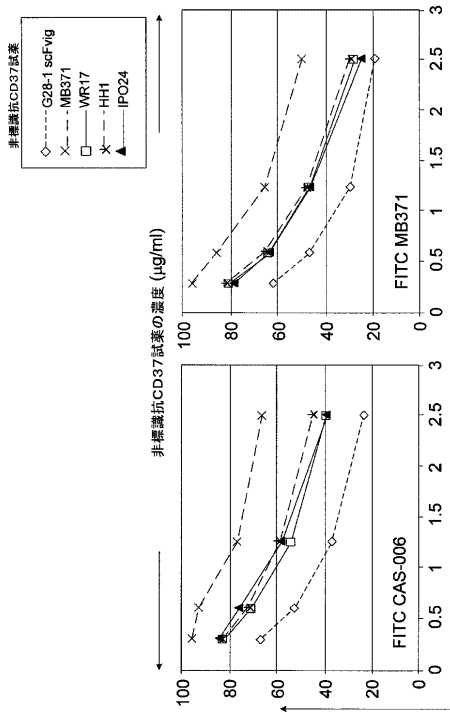


Fig. 5B

Fig. 5A

【図 5 - 2】

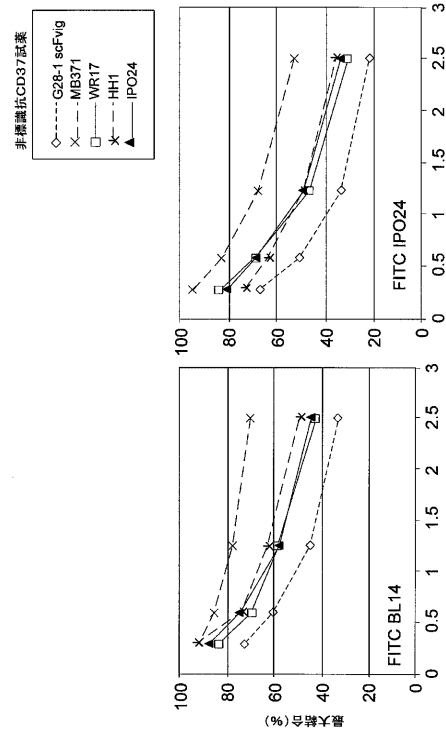


Fig. 5D

Fig. 5C

【図 5 - 3】

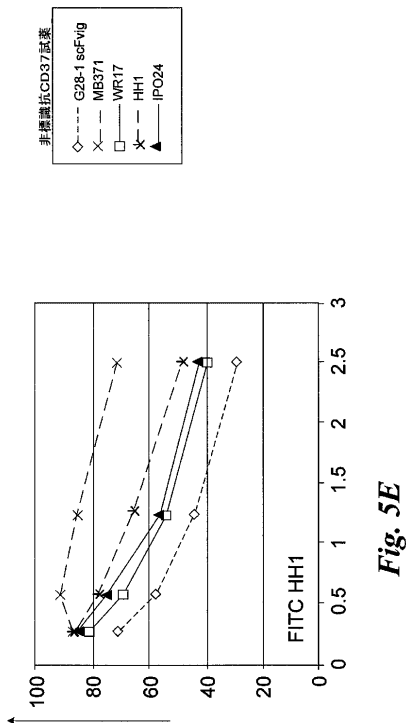


Fig. 5E

【図 6 A】

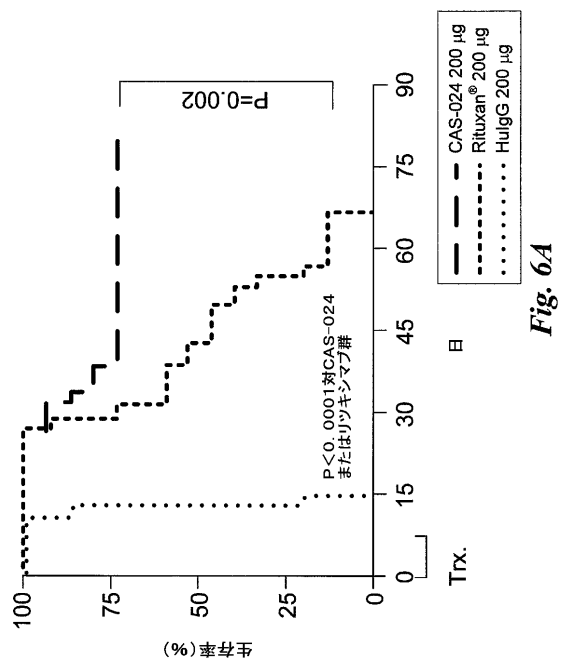


Fig. 6A

【図 6 B】

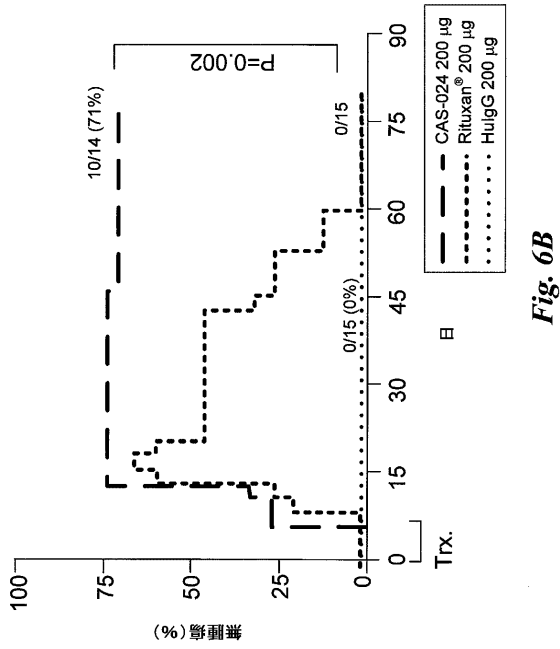


Fig. 6B

【図 7】

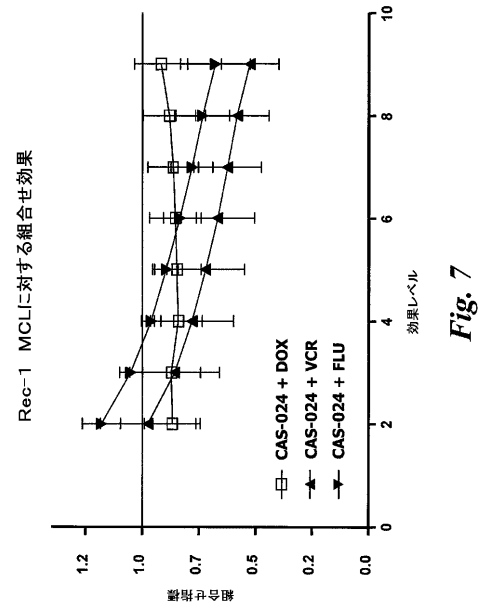


Fig. 7

【図 8】

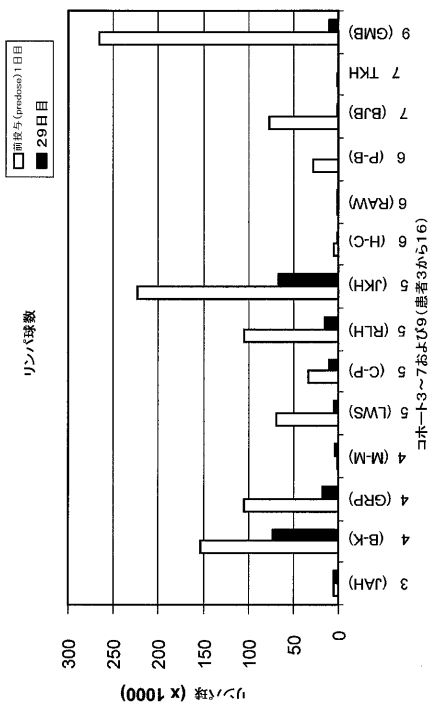


Fig. 8

【図 9】

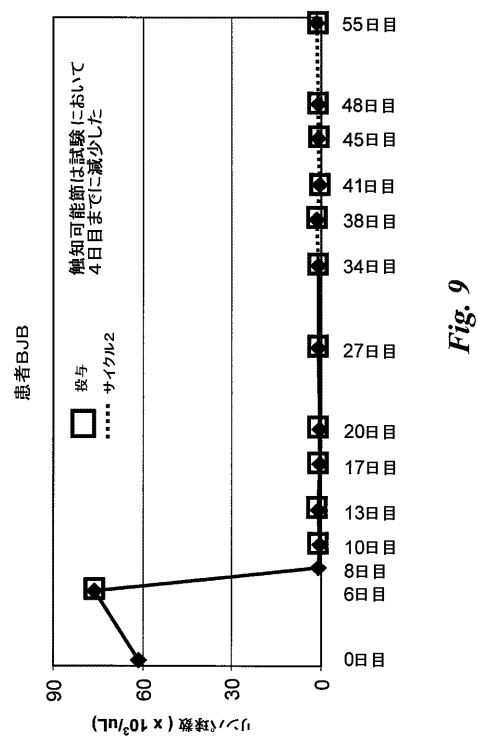


Fig. 9

【図 10】

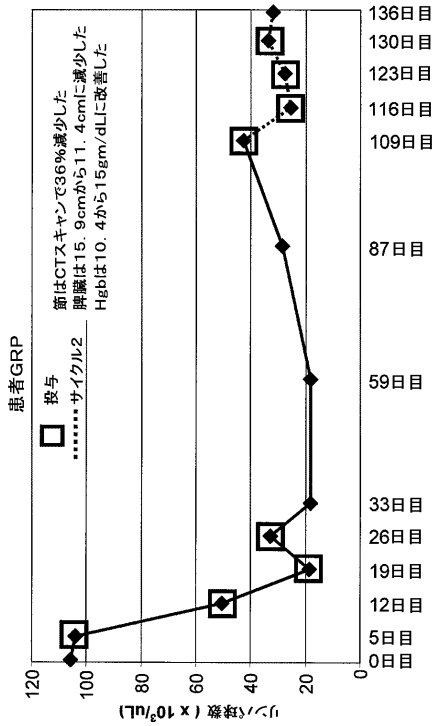


Fig. 10

【図 11】

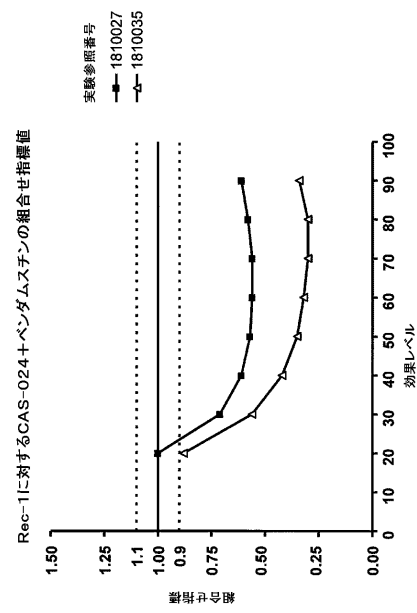


Fig. 11

【図 12】

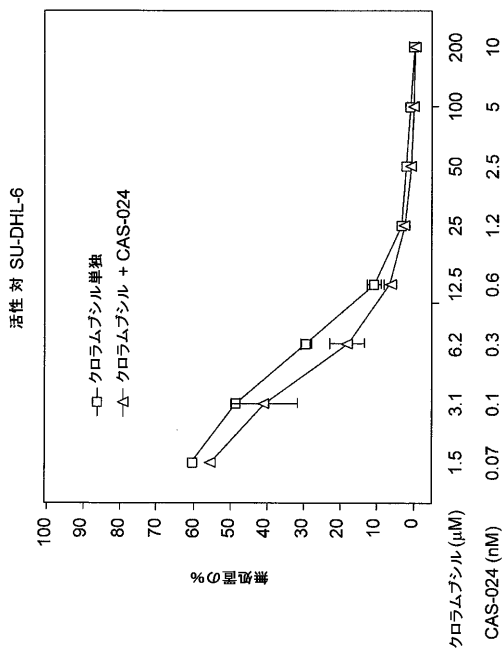


Fig. 12

【図 13】

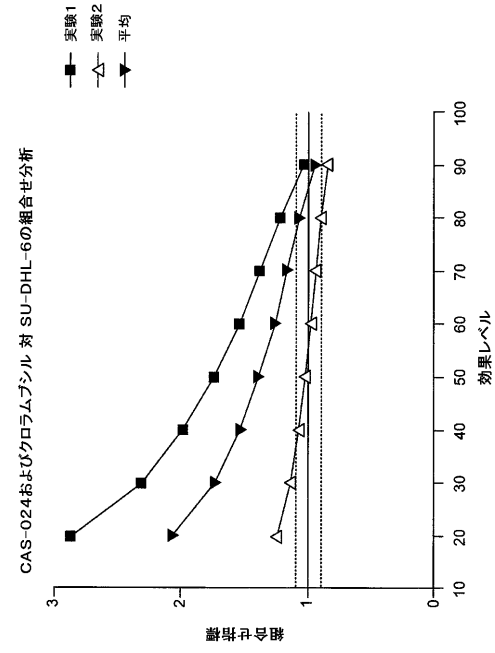


Fig. 13

【図 1 4 A】

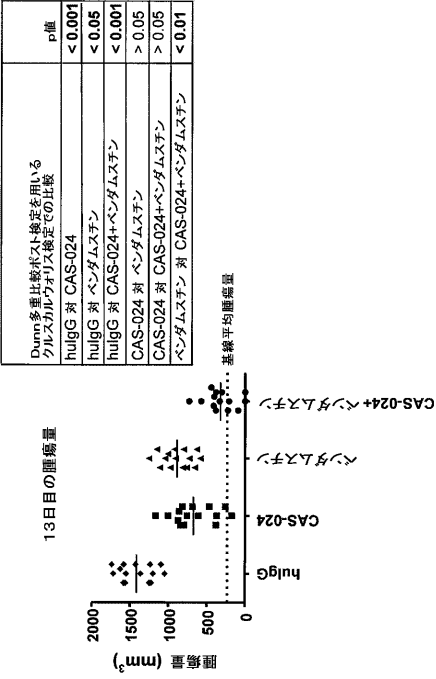


Fig. 14A

【図 1 4 B】

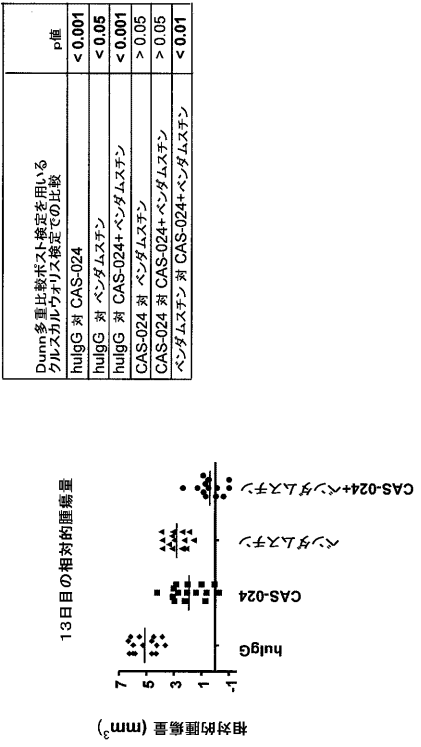


Fig. 14B

【図 1 5】

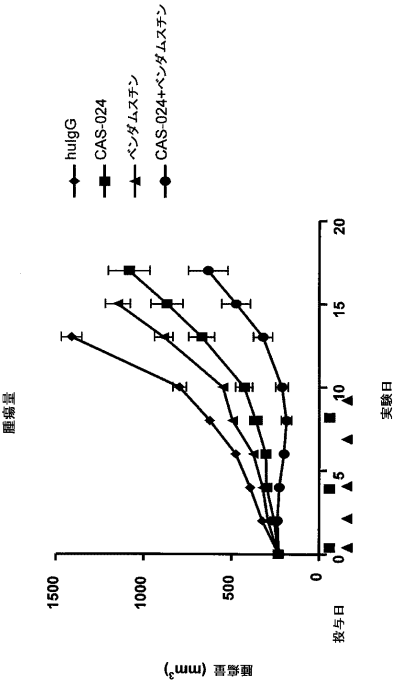


Fig. 15

【図 1 6】

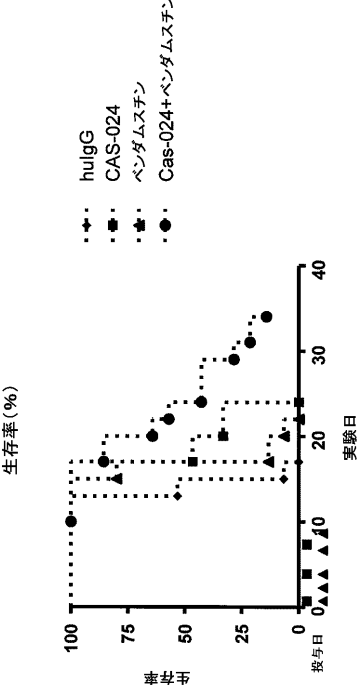


Fig. 16

【図 17】

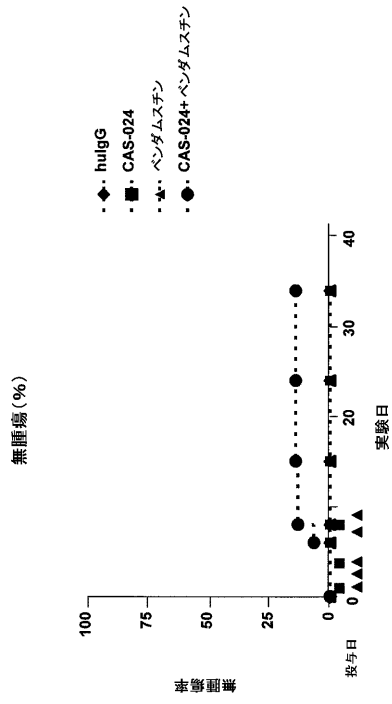


Fig. 17